

知百安神口服液抗抑郁作用及机制研究[△]

虞慧华^{1*}, 蔺红伟², 庞涛², 李铁军³, 陆文铨², 朴淑娟^{2#}(1. 海军军医大学长海医院药剂科, 上海 200433; 2. 海军军医大学长征医院药剂科, 上海 200003; 3. 海军军医大学药学院药理学教研室, 上海 200433)

中图分类号 R971;R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)10-1153-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.10.001

摘要 目的:探讨知百安神口服液的抗抑郁作用及作用机制。方法:通过小鼠绝望模型和利血平拮抗抑郁模型,观察知百安神口服液对小鼠抑郁的改善作用;按单胺假说理论,观察知百安神口服液抑制单胺类递质重摄取和抑制单胺氧化酶的作用。结果:知百安神口服液能明显缩短小鼠悬尾和强迫游泳不动时间,明显降低小鼠眼睑下垂度,提示知百安神口服液具有抗抑郁作用。机制研究结果表明,知百安神口服液对多巴胺重摄取的抑制作用不明显;对5-羟色胺、去甲肾上腺素的重摄取有明显的抑制作用;对盐酸色胺引起的大鼠前肢痉挛行为有明显的增强作用。结论:知百安神口服液具有抗抑郁作用,其机制可能与增强脑内5-羟色胺、去甲肾上腺素神经递质作用以及抑制单胺氧化酶有关。

关键词 知百安神口服液; 抗抑郁作用; 作用机制

Antidepressant Function and Mechanism of Zhibai Anshen Oral Liquid[△]

YU Huihua¹, LIN Hongwei², PANG Tao², LI Tiejun³, LU Wenquan², PIAO Shujuan²(1. Dept. of Pharmacy, Changhai Hospital of Naval Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Dept. of Pharmacy, Changzheng Hospital of Naval Military Medical University, Shanghai 200003, China; 3. School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the antidepressant function and mechanism of Zhibai Anshen oral liquid. **METHODS:** The effect of Zhibai Anshen oral liquid on the improvement of depression in mice were observed by the mouse despair model and the reserpine antagonistic depression model; the effect of Zhibai Anshen oral liquid in inhibiting the monoamine oxidase and reuptake of monoamine transmitters were observed according to the monoamine hypothesis theory. **RESULTS:** Zhibai Anshen oral liquid can significantly shorten the duration of tail suspension and forced swimming immobility in mice, and significantly reduced the eyelid ptosis in mice, which suggested that Zhibai Anshen oral liquid had antidepressant effect. The results of mechanism study showed that Zhibai Anshen oral liquid had no significant inhibitory effect on the reuptake of dopamine; while it had significant inhibitory effect on the reuptake 5-hydroxytryptamine and norepinephrine; and had significant enhancement on the forelimb spastic behavior of rats induced by tryptamine hydrochloride. **CONCLUSIONS:** Zhibai Anshen oral liquid has antidepressant effect, and the mechanism may be related to the enhancement of 5-hydroxytryptamine and norepinephrine neurotransmitter effect in brain and the inhibition of monoamine oxidase.

KEYWORDS Zhibai Anshen oral liquid; Antidepressant function; Mechanism

抑郁症是临床常见疾病之一,作为目前严重影响人类身心健康的精神性疾病,其具有较高的发病率和复发率。据世界卫生组织推测,抑郁症现已成为导致人类死亡和残疾的第二大类疾病^[1]。百合知母汤源自张仲景的《金匱要略·百合

狐惑阴阳毒病脉证并治第三》,由知母和百合2味中药组成,有养阴清热、除烦润燥之效,主治百合病^[2]。现代研究结果认为,抑郁症与中医百合病有极大的相似性^[3]。百合知母汤是中医药物治疗抑郁症、失眠和焦虑等精神神经性疾病的经典方药^[4]。知百安神口服液源自于百合知母汤,作为院内制剂在海军军医大学长征医院临床使用多年,用于抑郁症、失眠等症的治疗,疗效显著。本研究利用经典的抑郁症动物模型^[5-6],对知百安神口服液抗抑郁药理活性进行研究,为开发出高效、低毒的新型抗抑郁中药提供有力的技术支撑。

[△] 基金项目:国家自然科学基金项目(No. 81773991);上海市科学技术委员会科研计划项目(No. 17401901300)

* 药师。研究方向:医院制剂的配制与研究。E-mail:69492537@qq.com

通信作者:副主任药师,博士。研究方向:中药药效物质和毒性物质的发现与机制研究。E-mail:piaoshujuan@smmu.edu.cn

1 材料

1.1 仪器

YLS-1A 型多功能小鼠自主活动记录仪(济南益延科技发展有限公司);圆柱形玻璃缸(高 20 cm,直径 14 cm,自制)。

1.2 药品与试剂

知百安神口服液(浸膏粉,批号为 190820,每克干粉含有生药材 16.6 g,海军军医大学长征医院制剂室制备);盐酸氟西汀胶囊(礼来苏州制药有限公司,批准文号为国药准字 J20170022,规格为 20 mg/粒,批号为 9847A);舒肝解郁胶囊(四川济生堂药业有限公司,批准文号为国药准字 Z20174037,规格为 0.36 g/粒,批号为 200113);盐酸安非他酮片[万特制药(海南)有限公司,批准文号为国药准字 H20070209,规格为 75 mg/片,批号为 20191101];盐酸文拉法辛缓释片[成都康弘药业集团股份有限公司,批准文号为国药准字 H20070269,规格为 75 mg(按 C₁₇H₂₇NO₂ 计),批号为 OD010];甲磺酸瑞波西汀(北京伊诺凯科技有限公司,CAS 为 98769-84-7,产品编号为 R129930,规格为 10 mg/瓶,批号为 F1501133);甲磺酸雷沙吉兰片[灵北(北京)医药信息咨询有限公司,进口药品注册证号为 H20170336,规格为 1 mg(以雷沙吉兰计),批号为 R89078];盐酸多巴胺(德国 Sigma-Aldrich 公司,产品编号为 H8502,规格为 5 g/瓶,批号为 BCCB2491);利血平(德国 Sigma-Aldrich 公司,产品编号为 83580,规格为 1 g/瓶,批号为 WXBD0706V);5-羟色胺酸(5-HTP,阿法埃莎化学有限公司,规格为 1 g/瓶,批号为 10225028);L-去甲肾上腺素(美国 Aladdin Industrial 公司,CAS 为 51-41-2,产品编号为 N109573,规格为 1 g/瓶,批号为 C1905140);育亨宾(美国 Aladdin Industrial 公司,CAS 为 65-19-0,产品编号为 Y111137,规格为 5 g/瓶,批号为 J1526063);盐酸色胺(德国 Sigma-Aldrich 公司,CAS 为 61-54-1,产品编号为 193747,规格为 10 g/瓶,批号为 BCCC5416);羧甲基纤维素钠(CMC-Na,国药集团化学试剂有限公司,规格为 500 g/瓶,批号为 F20050302)。

1.3 实验动物

ICR 小鼠,雄性,体重 18~20 g,SPF 级;SD 大鼠,雄性,体重 180 g,SPF 级。实验动物购于上海西普尔-必凯实验动物有限公司[实验动物质量合格证号:SCXK(沪)2018-0006]。所有动物均自由觅食和饮水,在室温(23℃±2℃)、自然光照条件下饲养。

2 方法

2.1 分组与给药

绝望模型实验设阴性对照组,阳性对照组[包括疏肝解郁胶囊组(0.576 g/kg)、盐酸氟西汀胶囊组(8 mg/kg)],知百安神口服液低、中和高剂量组(0.36、0.72 和 1.44 g/kg)。利血平拮抗模型实验加设特异性阳性对照组:盐酸文拉法辛缓释片组(90 mg/kg)。抑制单胺重摄取实验加设阳性对照组:盐酸安非他酮片组(120 mg/kg)、甲磺酸瑞波西汀胶囊组(3.2 mg/kg)。

抑制单胺氧化酶实验以大鼠作为实验对象,设阴性对照组,阳性对照组[包括疏肝解郁胶囊组(0.288 g/kg)、盐酸氟西汀胶囊组(4 mg/kg)],知百安神口服液低、中和高剂量组(0.18、0.36 和 0.72 g/kg),并加设特异性阳性对照组甲磺酸

雷沙吉兰片组(2 mg/kg)。

实验动物随机分组,每组 10 只动物,1 日灌胃 1 次,灌胃量 0.1 ml/10 g,连续给药 7 d。溶剂为 0.5% CMC-Na 溶液,临用前配制,充分搅匀后灌胃。

2.2 小鼠绝望模型实验

2.2.1 小鼠悬尾实验:末次给药 1 h 后,将小鼠尾端 2 cm 部位固定在一水平木板上,使动物成倒挂状态,木板放置于一敞口箱内,其头部离底面约 5 cm。实验持续 6 min,观察记录后 4 min 内小鼠的不动时间^[7-8]。

2.2.2 小鼠强迫游泳实验:末次给药 1 h 后,将小鼠放入高 20 cm、直径 14 cm 的圆柱型玻璃缸中,缸内水深 10 cm,水温 23~25℃。从小鼠入水后持续 6 min,记录后 4 min 内累积的不动时间^[9-10]。

2.3 利血平拮抗模型实验

末次给药 1 h 后,腹腔注射利血平 3.8 mg/kg,观察小鼠 1 h 后 15 s 内的眼睑下垂情况。分级标准:0 度,正常开目;1 度,眼睑下垂 1/4;2 度,眼睑下垂 1/2;3 度,眼睑下垂 3/4;4 度,眼睑完全闭合^[11-13]。

2.4 抑制单胺重摄取实验

抗抑郁药如果能阻断神经组织对生物胺的重摄取,就会增强外源性去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)和 5-羟色胺(5-HT)等的作用,致使动物出现毒性、死亡等^[14-15]。

2.4.1 多巴胺毒性增强实验:末次给药 1 h 后,小鼠尾静脉注射亚致死剂量(130 mg/kg)的 DA,观察 24 h 内小鼠的死亡数,计算死亡率。

2.4.2 5-HTP 诱导甩头实验:末次给药 1 h 后,腹腔注射 150 mg/kg 的 5-HTP,注射 5-HTP 后 5 min,开始记录 15 min 内小鼠的甩头次数。

2.4.3 NE 毒性增强实验:末次给药 1 h 后,小鼠皮下注射亚致死剂量(10 mg/kg)的 NE,观察 24 h 内小鼠的死亡数,计算死亡率。

2.4.4 育亨宾毒性增强实验:末次给药 1 h 后,小鼠皮下注射育亨宾 50 mg/kg,观察 24 h 内小鼠的死亡情况,计算死亡率^[16]。

2.5 抑制单胺氧化酶实验

末次给药 1 h 后,尾静脉注射盐酸色胺(12 mg/kg),观察注射后 5 min 内大鼠前肢是否出现拍打动作和弓背阵挛状态,并且根据其激烈程度进行评分。评分标准为:未出现拍打动作,0 分;间断性拍打动作,1 分;持续性拍打动作,伴有弓背现象,2 分;出现痉挛现象,3 分^[17-18]。

2.6 统计学方法

实验数据采用 SPSS 13.0 软件进行处理,计量数据采用单因素方差分析(one-way ANOVA)检验,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;死亡率等计数资料采用率(%)表示,进行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 知百安神口服液对小鼠悬尾和强迫游泳不动时间的影响

小鼠在悬尾和强迫游泳过程中出现行为绝望,表现为不动状态。与阴性对照组比较,知百安神口服液低、中和高剂量组小鼠悬尾、强迫游泳不动时间明显缩短,差异均有统计学意

义($P<0.05$);与阴性对照组比较,阳性对照组(舒肝解郁胶囊组和盐酸氟西汀组)小鼠悬尾和强迫游泳不动时间明显缩短,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 知百安神口服液对小鼠悬尾和强迫游泳不动时间的影响($n=10$)

Tab 1 Effect of Zhibai Anshen oral liquid on the duration of tail suspension and forced swimming immobility in mice ($n=10$)

组别	剂量/(g/kg)	悬尾不动时间/(\(\bar{x}\pm s, s\))	强迫游泳不动时间/(\(\bar{x}\pm s, s\))
阴性对照组	—	124.6±39.3	161.0±26.8
舒肝解郁胶囊组	0.576	81.7±31.6*	76.3±37.6**
盐酸氟西汀组	0.008	89.2±38.3*	97.9±29.1**
知百安神口服液低剂量组	0.360	90.3±11.6*	121.1±48.5*
知百安神口服液中剂量组	0.720	75.3±47.9*	116.7±38.4*
知百安神口服液高剂量组	1.440	71.2±29.3**	108.3±50.3*

注:与阴性对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

Note: vs. negative control group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

3.2 知百安神口服液对利血平致小鼠抑郁模型的影响

小鼠腹腔注射利血平3.8 mg/kg可引起小鼠眼睑下垂,眼睑下垂度为3.10±1.29。与阴性对照组比较,知百安神口服液低、中和高剂量组小鼠眼睑下垂度明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),且有一定的浓度依赖趋势;与阴性对照组比较,舒肝解郁胶囊、盐酸氟西汀组和盐酸文拉法辛缓释片组小鼠眼睑下垂度明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 知百安神口服液对利血平致小鼠抑郁模型的影响($n=10$)

Tab 2 Effect of Zhibai Anshen oral liquid on reserpine-induced depression model in mice ($n=10$)

组别	剂量/(g/kg)	眼睑下垂度(\(\bar{x}\pm s\))
阴性对照组	—	3.10±1.29
舒肝解郁胶囊	0.560	1.10±0.99**
盐酸氟西汀组	0.008	1.70±1.16*
盐酸文拉法辛缓释片	0.090	1.90±0.88*
知百安神口服液低剂量组	0.360	1.90±1.10*
知百安神口服液中剂量组	0.720	1.70±1.34*
知百安神口服液高剂量组	1.440	1.20±1.23**

注:与阴性对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

Note: vs. negative control group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

3.3 知百安神口服液对亚致死剂量DA致小鼠死亡的影响

阴性对照组小鼠尾静脉注射亚致死剂量(130 mg/kg)的DA,死亡率为10%;盐酸安非他酮片组小鼠静脉注射亚致死剂量DA的死亡率为60%,较阴性对照组明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);盐酸氟西汀组、舒肝解郁胶囊组小鼠静脉注射亚致死剂量DA的死亡率(20%)有所升高,与阴性对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);知百安神口服液低、中和高3个剂量组小鼠静脉注射亚致死剂量DA的死亡率有所升高,与阴性对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表3。

3.4 知百安神口服液对5-HTP诱导小鼠甩头的影响

腹腔注射150 mg/kg的5-HTP可诱导小鼠甩头行为,盐酸氟西汀组和舒肝解郁胶囊组小鼠甩头次数较阴性对照组明显增加,差异有统计学意义($P<0.01$),表明阳性对照药能高度选择性抑制突触前膜对5-HT的再摄取,提高中枢内5-HT的浓度,因此明显增加5-HTP诱导的小鼠甩头行为。知百安

表3 知百安神口服液对亚致死剂量DA致小鼠死亡的影响($n=10$)

Tab 3 Effect of Zhibai Anshen oral liquid on death in mice induced by sublethal dose of DA ($n=10$)

组别	剂量/(g/kg)	死亡率/%
阴性对照组	—	10
舒肝解郁胶囊组	0.560	20
盐酸氟西汀组	0.008	20
盐酸安非他酮片组	0.120	60*
知百安神口服液低剂量组	0.360	20
知百安神口服液中剂量组	0.720	30
知百安神口服液高剂量组	1.440	30

注:与阴性对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. negative control group, * $P<0.05$

神口服液低、中和高剂量组小鼠的甩头次数均增加,且有剂量依赖趋势;其中知百安神口服液高剂量组小鼠的甩头次数显著增加,与阴性对照组比较,差异有统计学意义($P<0.01$),见表4。

表4 知百安神口服液对5-HTP诱导小鼠甩头的影响($n=10$)

Tab 4 Effect of Zhibai Anshen oral liquid on head-shake induced by 5-HTP in mice ($n=10$)

组别	剂量/(g/kg)	甩头次数/(\(\bar{x}\pm s, 次\))
阴性对照组	—	6.6±4.2
舒肝解郁胶囊	0.560	16.5±10.5**
盐酸氟西汀组	0.008	17.1±12.9**
知百安神口服液低剂量组	0.360	12.3±5.4*
知百安神口服液中剂量组	0.720	15.0±10.6*
知百安神口服液高剂量组	1.440	16.5±8.5**

注:与阴性对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

Note: vs. negative control group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

3.5 知百安神口服液抑制NE再摄取的作用

阴性对照组小鼠皮下注射亚致死剂量的NE,死亡率为20%;皮下注射育亨宾50 mg/kg后,死亡率为10%。甲磺酸瑞波西汀组小鼠皮下注射亚致死剂量NE和育亨宾后的死亡率明显升高,与阴性对照组比较差异均有统计学意义($P<0.01$);知百安神口服液低、中和高剂量组小鼠皮下注射亚致死剂量NE和育亨宾后的死亡率较阴性对照组升高,且知百安神口服液中、高剂量组与阴性对照组的差异均有统计学意义($P<0.05$),见表5。

表5 知百安神口服液对小鼠皮下注射亚致死剂量NE和育亨宾后的影响($n=10$)

Tab 5 Effect of Zhibai Anshen oral liquid on subcutaneous injection of sublethal dose of NE and yohimbine in mice ($n=10$)

组别	剂量/(g/kg)	注射亚致死剂量NE后的死亡率/%	注射育亨宾后的死亡率/%
阴性对照组	—	20	10
舒肝解郁胶囊组	0.560	60*	60*
盐酸氟西汀组	0.008	50	20
甲磺酸瑞波西汀组	0.003	80**	70**
知百安神口服液低剂量组	0.360	40	30
知百安神口服液中剂量组	0.720	60*	60*
知百安神口服液高剂量组	1.440	70*	60*

注:与阴性对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

Note: vs. negative control group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

3.6 知百安神口服液抑制单胺氧化酶的作用

大鼠在静脉注射盐酸色胺(12 mg/kg)后大多可表现出明

显的前肢拍打和伴有弓背现象。甲磺酸雷沙吉兰片组大鼠的评分与阴性对照组比较,差异有统计学意义($P<0.01$);分析其原因,甲磺酸雷沙吉兰片是单胺氧化酶抑制剂类抗抑郁药,可抑制色胺的代谢而增强静脉注射盐酸色胺引起的大鼠癫痫样发作症状。知百安神口服液中和高剂量组大鼠的评分与阴性对照组比较差异均有统计学意义($P<0.05$);分析其原因,知百安神口服液可以加强盐酸色胺引起的大鼠震颤作用,大鼠出现“拍打”的持续时间较阴性对照组长,有一定的浓度依赖趋势,见表6。

表6 知百安神口服液对盐酸色胺引起大鼠前肢痉挛作用的影响($n=10$)

Tab 6 Effect of Zhibai Anshen oral liquid on forelimb spasm induced by tryptamine hydrochloride in rat ($n=10$)

组别	剂量/(g/kg)	评分/(\bar{x}±s,分)
阴性对照组	—	0.90±1.10
舒肝解郁胶囊组	0.288 0	1.30±1.06
盐酸氟西汀组	0.004 0	1.20±1.03
甲磺酸雷沙吉兰片组	0.000 2	2.20±1.03**
知百安神口服液低剂量组	0.180 0	1.20±1.03
知百安神口服液中剂量组	0.360 0	1.50±0.97*
知百安神口服液高剂量组	0.720 0	1.70±1.16*

注:与阴性对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

Note: Compare with control, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

4 讨论

抑郁症的形成有几种假说,其中单胺类神经递质假说是抑郁症发病机制研究的基石,对抑郁症发病机制的研究有着举足轻重的作用,单胺类神经递质如5-HT、DA和NE的缺乏与抑郁症的发生有着密切的关系^[19]。几十年来,抑郁症治疗药物先后经历了单胺氧化酶抑制剂、三环类抗抑郁药、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)及新近发展的非典型抗抑郁药。目前,基于调节神经递质研发的抗抑郁药由于起效时间长,可能会降低患者的治疗信心,影响疗效。抗抑郁中药能否缩短起效时间、提高疗效是目前抗抑郁药研究的一个重要方向^[20]。

由于目前的主流抗抑郁西药的治疗效果存在局限性,中医药治疗抑郁症日益受到关注,中药及其复方在抗抑郁方面的研究逐渐广泛和深入。相对于西药的临床效应滞后及不良反应大等缺陷,中药及其复方具有多成分、多靶点、多效应、不良反应小、协同作用强和整体调节的特点,在抗抑郁方面具有独特的优势^[21]。知百安神口服液来源于张仲景的经典古方百合知母汤,是中医药治疗抑郁症、失眠和焦虑等疾病的经典方药。

小鼠悬尾和强迫游泳实验是抗抑郁药研究的经典动物模型,小鼠在上述2种状态下会很快出现绝望行为,可模拟人类的抑郁状态,抗抑郁药能明显缩短小鼠的不动时间;利血平拮抗模型是最早用于抗抑郁药研究的药物诱导模型,利血平通过消耗脑内儿茶酚胺和5-HT来抑制中枢神经系统,动物注射利血平后会出现上眼睑下垂等表现。本实验中,知百安神口服液能明显缩短小鼠悬尾不动时间和强迫游泳不动时间,显著降低小鼠眼睑下垂度,知百安神口服液低、中和高剂量组与阴性对照比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),说明知百安

神口服液具有抗抑郁作用。作用机制研究中,知百安神口服液低、中和高剂量组小鼠注射亚致死剂量DA的死亡率均升高,但与阴性对照比较,差异无统计学意义($P>0.05$),说明知百安神口服液对DA的重摄取无明显抑制作用。在5-HTP诱导小鼠甩头实验中,知百安神口服液低、中和高剂量组小鼠甩头次数均增加,有剂量依赖趋势,与阴性对照组比较,差异有统计学意义($P<0.01$),说明知百安神口服液具有抑制5-HT再摄取的作用。在NE毒性增强和育亨宾毒性增强实验中,知百安神口服液低、中和高剂量组小鼠的死亡率均升高,且中、高剂量组与阴性对照比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),说明知百安神口服液具有抑制NE重摄取的作用。盐酸色胺也是一类外源性胺类物质,可引起大鼠前肢痉挛性拍打,单胺氧化酶可使其代谢失活。知百安神口服液可增强盐酸色胺引起的大鼠前肢震颤作用,大鼠出现“拍打”的持续时间较阴性对照组延长,且有一定的浓度依赖趋势,知百安神口服液中、高剂量组大鼠的评分与阴性对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),说明知百安神口服液具有抑制单胺氧化酶的作用。

综上所述,知百安神口服液具有抗抑郁作用,其作用机制可能与增强脑内5-HT和NE等神经递质并抑制单胺氧化酶的作用有关,可为知百安神口服液临床治疗抑郁症和开发新型抗抑郁中药提供药理学依据。

参考文献

- [1] Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, et al. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys[J]. *Lancet*, 2007, 370(9590): 851-858.
- [2] 牟慧琴.《金匱要略》百合病探析[J]. *甘肃中医学院学报*, 2003, 20(1): 1-2.
- [3] 苏晓鹏, 曲森. 抑郁症的中医药治疗[J]. *中国临床医生杂志*, 2019, 47(10): 1153-1154.
- [4] 李竞, 高淑怡, 王振华, 等. 百合知母汤防治精神神经性疾病的述评[J]. *北方药学*, 2012, 9(6): 27-29.
- [5] 薛涛, 郭丽莎, 刘新民, 等. 抑郁症动物模型及评价方法研究进展[J]. *中国实验动物学报*, 2015, 23(3): 321-326.
- [6] Moore A, Beidler J, Hong MY. Resveratrol and depression in animal models: A systematic review of the biological mechanisms[J]. *Molecules*, 2018, 23(9): 2197.
- [7] Steru L, Chermat R, Thierry B, et al. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 1985, 85(3): 367-370.
- [8] Cryan JF, Mombereau C, Vassout A. The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: review of pharmacological and genetic studies in mice[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2005, 29(4/5): 571-625.
- [9] Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments[J]. *Nature*, 1977, 266(5604): 730-732.
- [10] Rasti AR, Coombe VE, Muzik JR, et al. Pharmacological characterization of the forced swim test in *Drosophila melanogaster*[J]. *Invert Neurosci*, 2020, 20(4): 22.
- [11] 宗阳, 朱立静, 孙冰婷, 等. 利血平诱导的抑郁模型的研究进展[J]. *中国药房*, 2016, 27(19): 2697-2699.

(下转第1164页)